

Первые результаты функционирования Регистра больных туберозным склерозом

М.Ю. Дорофеева, Е.Д. Белоусова, А.М. Пивоварова, Б.А. Кобринский, М.А. Подольная, Л.И. Шагам, А.В. Полякова, Е.Н. Имянитов, Е.Ю. Захарова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ФГБУ «НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова» Минздрава России; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

The first results of tuberous sclerosis registry

M.Yu. Dorofeeva, E.D. Belousova, A.M. Pivovarova, B.A. Kobrinsky, M.A. Podolnaya, L.I. Shagam, A.V. Polyakova, E.N. Imyaninov, E.Yu. Zakharova

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; Research Center of Medical Genetics, Moscow

Целью создания и поддержания Регистра больных туберозным склерозом является сбор данных по клиническим проявлениям, медикаментозным и немедикаментозным вмешательствам и исходам заболевания. В регистр внесены данные 303 человек с этим диагнозом в возрасте от 4 мес до 28 лет, среди них лиц мужского пола – 156, женского пола – 147. Большинство пациентов – 102 (33,6%) из 303 проживают в Москве и Московской области. Семейная отягощенность по туберозному склерозу зафиксирована у 30 (9,9%) пациентов. Мутации гена *TSC1* обнаружены у 29 (38,6%) пациентов, гена *TSC2* – у 46 (61,4%). Ранее не описанные в мировой литературе мутации были выявлены в гене *TSC2* у 10 пациентов. Эпилепсия отмечалась у 86,8% (у 263 из 303), нарушения интеллектуального развития – у 39,3% (у 119 из 303), субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы – у 16,2% (у 49 из 303), туберы – у 61% (у 81 из 131), субэпендимальные узлы – у 65,7% (у 86 из 131), гипопигментные пятна – у 66,3% (у 201 из 303), ангиофибромы лица – у 29,4% (у 89 из 303), рабдомиомы сердца – у 44,2% (у 134 из 303), ангиомиолипомы почек – у 41,6% (у 126 из 303). У 68 (25,9%) из 262 пациентов, страдавших эпилепсией, отмечался синдром Веста, у 149 (56,9%) – симптоматическая фокальная эпилепсия. Эверолимус по поводу субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом получали 7 пациентов. Регистр демонстрирует позднюю диагностику туберозного склероза, ограниченность генетического тестирования, недостаточное внимание врачей по отношению к психиатрическим проявлениям заболевания.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, регистр, мониторинг, генетика, частота симптомов, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ангиомиолипомы почек.

The purpose of establishing and maintaining a tuberous sclerosis registry is to collect data on the clinical manifestations and outcomes of the disease, and drug and non-drug interventions. The registry includes data on 303 people (156 men and 147 women) aged 4 months to 28 years who are diagnosed as having this disease. Most patients are the residents of Moscow and its Region (102/303; 33,6%). Thirty (9,9%) of the 303 patients are registered to have a family history of tuberous sclerosis. *TSC1* and *TSC2* gene mutations are detected in 29 (38,6%) and 46 (61,4%) patients, respectively. The *TSC2* gene mutations previously undescribed in the world literature are found in 10 patients. There is epilepsy in 86,8% (263/303), intellectual developmental disorders in 39,3% (119/303), subependymal giant cell astrocytomas in 16,2% (49/303), tubers in 61% (81/131), subependymal nodules in 65,7% (86/131), hypopigmentation spots in 66,3% (201/303), facial angiofibromas in 29,4% (89/303), cardiac rhabdomyomas in 44,2% (134/303), and renal angiomyolipomas in 41,6% (126/303). West's syndrome is noted in 68 (25,9%) of the 262 epileptic patients; symptomatic focal epilepsy is seen in 149 (56,9%) patients. Seven patients took everolimus for subependymal giant cell astrocytomas. The registry demonstrates the late diagnosis of tuberous sclerosis, the limitation of genetic testing, and physicians' inadequate attention to the psychiatric manifestations of the disease.

Key words: children, tuberous sclerosis, registry, monitoring, genetics, frequency of symptoms, subependymal giant cell astrocytomas, renal angiomyolipomas.

Туберозный склероз входит в группу нейрокожных заболеваний (факоматозов), отличается широким спектром клинических проявлений и прогрессирующим течением, которое приводит к уменьшению продолжительности жизни и инвалидизации пациентов.

Частота туберозного склероза в популяции составляет 1:10 000 (у новорожденных – 1:6000). Расчетное число больных в Российской Федерации около 7000 человек, поэтому туберозный склероз относится к редким (орфанным) заболеваниям [1].

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:113–120

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Дорофеева Марина Юрьевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела

Кобринский Борис Аркадьевич – д.м.н., проф., рук. Научного центра новых информационных технологий того же учреждения, профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Подольная Марина Аркадьевна – ст.н.с. того же центра

Шагам Лев Иосифович – научный сотрудник НИЛ общей патологии того же института

Полякова Анастасия Васильевна – научный сотрудник лаборатории молекулярной и биохимической диагностики того же учреждения 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Имянитов Евгений Наумович – д.м.н., проф., руководитель отдела биологии опухолевого роста НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова

197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68

Захарова Екатерина Юрьевна – д.м.н., проф., рук. лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Туберозный склероз — аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание с высокой пенетрантностью и вариательной экспрессивностью. Приблизительно от 10 до 30% случаев болезни обусловлено мутациями в гене *TSC1* (туберозный склероз 1-го типа, OMIM #191100), который локализован на 9-й хромосоме в районе 9q34 и кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене *TSC2* (туберозный склероз 2-го типа, OMIM #613254), который локализован на 16-й хромосоме в районе 16p13 и кодирует белок туберин [1, 2].

Гены *TSC1* и *TSC2* в норме являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста. Белковые продукты этих генов, гамартин и туберин, образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) сигнальный каскад. Мутации в генах *TSC1* и *TSC2* ведут к потере их функции и связанной с мутациями патологической активации киназы mTOR. Киназа является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Поэтому при данном заболевании развиваются множественные доброкачественные опухоли (гамартомы) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы. Постепенно прогрессируя и увеличиваясь в размерах, они нарушают функции органов, иногда приводя к фатальным последствиям [1–3].

Несмотря на значительный прогресс в изучении туберозного склероза, до сих пор в его патогенезе и клинической симптоматике много «белых пятен». Недостаточно хорошо изучена возрастная динамика многочисленных неврологических и соматических симптомов, их вариательность, зависимость их частоты и степени тяжести от генетических проявлений, прогностическое значение [4]. Мало данных по редким симптомам туберозного склероза, коморбидным заболеваниям, особенностям течения эпилепсии. Представляют интерес и вероятные этнические особенности болезни (например, генетические отличия российской популяции), тактики ведения и лечения пациентов. Недостаточно данных по эффективности и переносимости медикаментозной терапии и немедикаментозного (в том числе хирургического) вмешательства. Не так давно в России был зарегистрирован препарат эверолимус, который эффективен в лечении гигантоклеточных астроцитом головного мозга и ангиомиолипом почек, ассоциированных с туберозным склерозом. Его появление делает актуальной проблему изучения длительной эффективности и переносимости эверолимуса вне рамок клинических испытаний в условиях клинической практики. В связи с этим необходим постоянный контроль изменений в состоянии больных туберозным склерозом. Обычно в этих случаях используются специализированные компьютеризиро-

ванные регистры. Системы такого типа применяются в разных странах, в том числе в России.

Цель создания Регистра больных туберозным склерозом — сбор и мониторинг данных по клиническим проявлениям, медикаментозным и немедикаментозным вмешательствам и исходам заболевания.

Задачи регистра:

- 1) оценить частоту, возраст проявления и возрастную динамику характерных симптомов туберозного склероза (кожных проявлений, эпилептических приступов, рабдомиом сердца, гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипом почек и др.);
- 2) выявить редкие симптомы туберозного склероза (лимфангиолейомиоматоз легких, аденома околощитовидных желез и др.) и оценить их частоту;
- 3) определить спектр и частоту коморбидных состояний и заболеваний;
- 4) установить характер медикаментозных и немедикаментозных вмешательств, их эффективность и переносимость, а также исходы терапии;
- 5) проанализировать результаты терапии эверолимусом гигантоклеточных астроцитом и ангиомиолипом почек.

Материал и методы

В регистр включаются пациенты (дети и взрослые), наблюдающиеся (амбулаторно или стационарно) в отделении психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Для включения в регистр диагноз туберозного склероза должен быть «несомненным». Несомненный диагноз туберозного склероза устанавливается на основании наличия двух первичных признаков или одного первичного и двух вторичных признаков заболевания, согласно критериям диагноза [2]. У отдельных пациентов, включенных в регистр, при нехватке клинических критериев имелось генетическое подтверждение диагноза (обнаружение патогенной мутации генов *TSC1* или *TSC2*). У всех пациентов исследовалась родословная, подавляющему большинству проводились необходимые лабораторные обследования — электроэнцефалограмма, эхокардиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, ультразвуковое исследование почек (при необходимости МРТ почек).

Дизайн Регистра больных туберозным склерозом. Программный комплекс «Регистр больных туберозным склерозом» реализован в двух вариантах: сетевой, при котором база данных расположена на сервере MS SQL 2008, и локальный, с сервером MSDE или SQL EXPRESS 2008, расположенным на персональном компьютере вместе с клиентской частью. При втором варианте предусмотрена возможность передачи и объединения данных с разных компьютеров. Клиентская часть программы реализована на языке программирования Visual Basic 6.0. База дан-

ных функционирует под управлением MS SQL Server 2008 и MSDE 2000. Программные процедуры и запросы серверной части реализованы на языке системы управления базами данных (СУБД) Transact-SQL. Регистр функционирует под операционными системами Windows XP, Windows 7.

Информация о пациентах хранится в таблицах базы данных. Поля главной таблицы содержат как постоянную, так и текущую (обновляемую) информацию. В этой таблице на каждого пациента имеется одна запись, которая хранит уникальный для каждого пациента персональный идентификатор. Для хранения архива наблюдений за динамикой симптомов (дневники наблюдений) в базе созданы таблицы, связанные с главной: динамика эпилептических приступов, динамика размеров гигантоклеточных астроцитов, динамика ангиофибром, динамика ангиомиолипом, динамика концентрации эверолимуса в крови. Каждая из этих таблиц содержит данные, полученные во время текущих осмотров больных. Записи в таблицах связаны с соответствующей записью в главной таблице по идентификационному индексу пациента. Целостность базы данных контролируется соответствующими программными процедурами. Кроме того, в базе имеются таблицы, содержащие справочную информацию (таблица с кодами и наименованиями регионов России и таблица симптомов). В клиентской части интерфейс пользователя реализован с помощью стандартных форм, позволяющих заносить новую информацию в базу данных, просматривать записи и редактировать информацию о каждом пациенте.

Программа снабжена справочной информацией и руководством пользователя. Более подробно с дизайном регистра можно ознакомиться в статье Б.А. Кобринского и соавт (2014) [5].

Генетические исследования. Попытка диагностического применения полимеразной цепной реакции в реальном времени с детекцией по конечной точке в российской популяции оказалась неудачной. Сотрудники НИЛ общей патологии провели исследование частоты выявления 18 точечных мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*, описанных в литературе как «ассоциированные с туберозным склерозом» (были выбраны наиболее часто встречающиеся по данным литературы мутации). Исследования проведены у 10 пациен-

тов и у 20 родителей. Указанные точечные мутации не были выявлены у обследованных индивидуумов, на основании чего было сделано заключение, что наличие данных мутаций не характерно для российской популяции больных. Данный факт был подтвержден секвенированием генов *TSC1* и *TSC2*. При таргетном секвенировании был выявлен ряд иных точечных мутаций, характерных, вероятно, именно для российской популяции пациентов. Поэтому в дальнейшем генетическая диагностика проводилась методом секвенирования генов *TSC1* и *TSC2*.

Ограничения в дизайне исследования. Данный регистр не является популяционным, т.е. не носит общероссийского характера. Регистр не позволяет оценить распространенность и заболеваемость туберозным склерозом в Российской Федерации. Соответственно полученные в нем данные можно будет только с оговоркой экстраполировать на всю российскую популяцию пациентов с туберозным склерозом.

Результаты

На момент написания статьи в регистр включены 303 пациента в возрасте от 4 мес до 28 лет, среди них лиц мужского пола — 156, женского пола — 147. Распределение пациентов по возрастным группам приведено в табл. 1.

Регион проживания пациентов. Данные о регионе проживания отсутствовали в 41 карте. В оставшихся 262 картах упомянуты 62 из 85 регионов России. Распределение числа пациентов по регионам проживания представлено в табл. 2.

Генетические данные. Семейная отягощенность по туберозному склерозу зафиксирована у 30 (9,9%) из 303 пациентов, что составляет. У 9 пациентов туберозным склерозом страдают сибсы, у 6 — сибсы и родители. Заболевание у матери зафиксировано в 12 случаях, у отца — в 12. У 3 пациентов были больны дедушки и у 3 — бабушки.

Методом таргетного секвенирования было обследовано 75 пациентов. Мутации гена *TSC1* были обнаружены у 29 (38,6%) пациентов, гена *TSC2* — у 46 (61,4%). Соотношение числа пациентов с мутациями в гене *TSC2* и числа пациентов с мутациями в гене *TSC1* составило 1,59:1. К сожалению, характер мутаций в соответствующем разделе регистра отражен далеко не у всех пациентов. Тем не менее, очевидно, что среди му-

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным группам (n=303)

| Возрастная категория | Число пациентов | |
|----------------------|-----------------|------|
| | абс. | % |
| До 2 лет | 16 | 5,3 |
| От 2 до 6 лет | 60 | 19,8 |
| От 7 до 17 лет | 148 | 48,8 |
| 18 лет и старше | 79 | 26,1 |
| Всего... | 303 | 100 |

таций гена *TSC1* преобладали протяженные делеции, а среди мутаций гена *TSC2* — точечные миссенс- и нонсенс-мутации, связанные с заменой нуклеотида.

Ранее не описанные в мировой литературе мутации были выявлены только в гене *TSC2* у 10 пациентов; p.Glu234Term; p.Arg1369Trp; c.5217-5221delgtgga; c.5089insT; p.Glu1087Term; p.Gln1342Term; IVS9-1 G/C (приводит к исчезновению сайта сплайсинга); c.5142_5153del12; c.369insA; p.Ser1254Term.

Возраст установления диагноза является важным показателем, так как косвенно может свидетельствовать о своевременности диагностики. В регистре сведения о возрасте установления диагноза отсутствовали у 165 пациентов. Распределение больных по возрасту установления диагноза tuberозного склероза у 138 пациентов приведено на рисунке.

Клинические проявления. Частота основных клинических проявлений tuberозного склероза представлена в табл. 3.

Поражение нервной системы. Эпилепсия у наших пациентов отмечалась часто (в 86,8% случаев) и в большинстве случаев — 17 (66,8%) из 262 началась в возрасте до 2 лет. У 68 (25,9%) из 262 пациентов отмечался синдром Веста, у 149 (56,9%) — симптоматическая фокальная эпилепсия, у 45 пациентов в карте зафиксировано только наличие эпилепсии без четкой формулировки ее формы. Приступы на момент заполнения карты отсутствовали у большинства — у 204 (72,4%) пациентов, но у 75 (28,6%) из 262 зафиксировано наличие фармакорезистентности. Интеллектуальные нарушения были очевидными у 39,3% пациентов, но умственная отсталость была констатирована только у 22 (7,2%) из 303, причем тяжелой она была у 13. Речевые нарушения отмечались у 25 (8,3%), среди них общее недоразвитие речи — у 7 пациентов и дизартрия — у 5. Аутизм и черты аутизма были зафиксированы у 34 (11,2%), изменения поведения — у 42 (13,9%), в том числе синдром дефицита внимания/гиперактивности — у 16 (5,2%), агрессия — у 3 детей. Эпилепсия была существенным фактором риска (а возможно, и причиной) развития интеллектуальных

нарушений у детей. Нарушения интеллектуального развития встречались у 118 из 263 пациентов, страдавших эпилепсией, и только у 1 из 40 пациентов без эпилепсии ($p < 0,001$). Прогрессирующая гидроцефалия в результате роста субэпендимальных гигантоклеточных астроцитов развивалась у 5 (3,8%) из 131 пациента.

Нейрорадиологическая картина tuberозного склероза. Туберы как один из главных признаков tuberозного склероза были выявлены у 81 (61%) из 131 пациента. По локализации они чаще отмечались в лобных долях — у 39 из 131, реже в височных и теменных долях — у 26 и 23 из 131 соответственно, еще реже — у 16 из 131 — в затылочных долях. Другой первичный признак tuberозного склероза — субэпендимальные узлы — определялся у 86 (65,7%) из 131 пациента. Такие пороки развития головного мозга, как частичная агенезия мозолистого тела, фокальные дисплазии коры, шизэнцефалия и др., были выявлены у 38 (29,0%) пациентов. Миграционные тракты описаны только у 2 (1,53%) детей. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы были выявлены у 49 (16,2%) из 303 больных, у 39 пациентов они диагностировались с одной стороны, у 10 — были двусторонними. Указанные астроцитомы преимущественно выявлялись у пациентов из Московской области ($n=13$), Краснодарского края ($n=13$) и Свердловской области ($n=4$). В остальных регионах с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитами у пациентов либо не выявлялись, либо были диагностированы в отдельных случаях.

Кожные проявления. Гипопигментные пятна были обнаружены у 201 (66,3%) из 303 пациентов, ангиофибромы лица — у 89 (29,4%), фиброзные бляшки — у 77 (25,4%), участки «шагреновой» кожи — у 47 (15,5%), околоногтевые фибромы — у 11 (3,6%), мягкие фибромы — у 22 (7,3%).

Поражение внутренних органов. Очевиден довольно высокий процент выявления рабдомиом — у 134 (44,2%) из 303; они вызывали нарушение сердечного ритма у 19 из 134 детей. Ни у одного пациента с рабдомиомами не было обнаружено нарушений гемодина-

Таблица 2. Регион проживания пациентов

| Число пациентов в регистре | Регион проживания |
|----------------------------|---|
| 102 | Московская область |
| 8 | Краснодарский край |
| 7 | Республика Дагестан, Тульская область, Чувашская Республика |
| 5 | Кировская область, Ростовская область, Смоленская область |
| 4 | Брянская область, Пермская область, Республика Башкортостан, Республика Карелия, Республика Коми, Республика Татарстан, Свердловская область, Чеченская Республика |
| 3 | Владимирская область, Иркутская область, Калининградская область, Костромская область, Оренбургская область, Приморский край, Ставропольский край, Тюменская область, Челябинская область, Ямало-Ненецкий округ |
| 1–2 | Алтайский край, Астраханская область, Белгородская область, Волгоградская область, Вологодская область и др. |

Примечание. В таблице не указаны регионы, из которых не было пациентов, и часть регионов, из которых было по 1–2 пациента.

Таблица 3. Частота основных симптомов туберозного склероза по данным регистра в сравнении с данными литературы (n=303)

| Основные симптомы | Число пациентов с симптомом, абс. (%) | Процент пациентов с симптомом, по данным литературы* |
|--|---------------------------------------|--|
| Эпилепсия | 263 (86,8) | 85–96 |
| Нарушения интеллектуального развития | 119 (39,3) | 50 |
| Аутизм и черты аутизма | 34 (11,2) | 17–68 |
| Изменения поведения, включая СДВГ | 42 (13,9) | Более 50 |
| Туберы (n=131) | 81/131** (61) | 95–100 |
| Субэпендимальные узлы | 86/131 (65,7) | 95–98 |
| Миграционные тракты (n=131) | 2/131 (1,53) | 30–95 |
| Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы | 49 (16,2) | 5–20 |
| Гипопигментные пятна | 201 (66,3) | 90 |
| Ангиофибромы лица | 89 (29,4) | 47–90 |
| Фиброзные бляшки | 77 (25,4) | 30 |
| Участки «шагренево́й» кожи | 47 (15,5) | 21–68 |
| Околоногтевые фибромы | 11 (3,6) | 19–52 |
| Мягкие фибромы | 22 (7,3) | 30 |
| Рабдомиомы сердца | 134 (44,2) | 20–60 |
| Ангиомиолипомы | 126 (41,6) | 48–67 |
| Поликистоз почек | 99 (32,67) | 18–35 |
| Карцинома почки | 1 (0,33) | 1–2 |
| Поражение желудочно-кишечного тракта (гамартомы печени и поджелудочной железы) | 38 (12,5) | 25 |
| Гамартомы сетчатки | 70 (23,1) | 50 |

Примечание. * Приводится диапазон частот по данным литературы [1–3]. СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности.

мики. Рабдомиомы подверглись обратному развитию у 4 пациентов (невысокий процент, по всей видимости, связан с коротким сроком наблюдения в регистре).

Ангимиолипомы почек были найдены у 126 (41,6%) из 303 детей. Они локализовались в одной почке у 58 пациентов, в двух почках – у 68 (53,9%) из 126. Множественные ангиомиолипомы определялись у 60 (47,6%) из 126 пациентов. Прогрессирование (увеличение в размерах и числе) ангиомиолипом было отмечено у 15 (11,9%) из 126 больных. Поликистоз почек был обнаружен у 99 (32,67%) из 303 пациентов, карцинома почки – у одного пациента. Почечная недостаточность зарегистрирована у 4 больных, артериальная гипертония – у 3, кровоизлияние в почку – у одного.

Поражения желудочно-кишечного тракта в основном заключались в наличии у пациентов гамартром печени и поджелудочной железы – у 38 (12,5%) больных. Фибромы ротовой полости и дефекты эмали зубов не зарегистрированы ни у одного пациента (несмотря на наличие этого симптома в карте).

Частота гамартром сетчатки составила 23,1% (у 70 из 303).

Остались незаполненными разделы, имеющие от-

ношения к поражению костной ткани и лимфангиолейомиоматозу, ни у одного из пациентов не оказались зарегистрированными эти симптомы.

Возраст выявления первичных симптомов туберозного склероза важен, так как позволяет судить о своевременности диагностики заболевания. Возраст диагностики симптомов, которые появляются рано, приведен в табл. 4.

Данные о возрасте выявления субэпендимальных

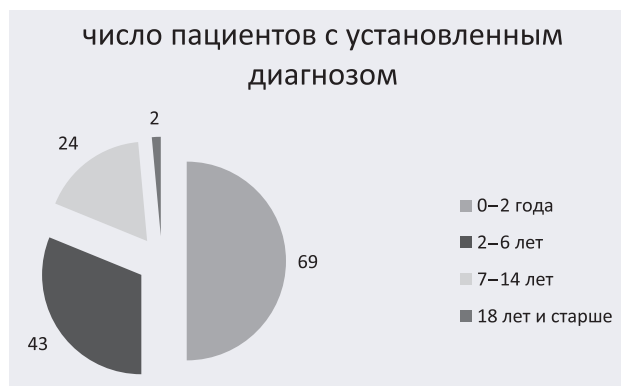


Рисунок. Распределение больных туберозным склерозом (n=138) по возрасту установления диагноза.

гигантоклеточных астроцитом есть у 28 из 49 пациентов с этой опухолью: у 4 пациентов она была диагностирована в возрасте около 2 лет, у 14 — до 12 лет, т.е. у большинства — в детском возрасте. Ангимиолипомы также выявлялись рано (имеются сведения, касающиеся 42 из 126 пациентов) — от 4 до 13 лет (средний возраст диагностики 5,8 года).

Медикаментозные и немедикаментозные мероприятия. В регистре есть данные о назначаемых антиэпилептических препаратах у 97 пациентов. Превалировал вальпроат, назначенный 58 больным. Вигабатрин получали 12 пациентов, карбамазепин — 9, леветирацетам — 8, топирамат — 9, окскарбазепин — 3.

В регистр были введены данные 7 пациентов в возрасте от 2 до 20 лет, получающих эверолимус. Пока-

занием к назначению эверолимуса у всех пациентов было наличие субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, все пациенты имели ангиомиолипомы. Доза эверолимуса составляла 7,5–10 мг и только у одного пациента — 15 мг в сутки. Судить о динамике размеров субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом и ангиомиолип, а также о переносимости препарата пока не представляется возможным, так как эти разделы заполнялись недостаточно хорошо.

Нейрохирургическая операция по поводу субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом была проведена 9 пациентам. Эмболизации почечных артерий не было. Почка удалена у одной пациентки из-за ретроперитонеального кровоизлияния.

Летальные исходы. Зафиксированы 2 летальных исхода. Причины их (как возможные перечислены

Таблица 4. Возраст, в котором у пациентов обнаруживались гипопигментные пятна и рабдомиомы сердца

| Симптом | Данные есть/ данных нет | Возраст обнаружения | | |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------|------------|------------|
| | | ≤1 мес | ≤6 мес | ≤12 мес |
| | | Число детей, абс. (%) | | |
| Гипопигментные пятна (n=211) | 102/109 | 33 (32,4%) | 59 (57,8%) | 66 (64,7%) |
| Рабдомиомы сердца (n=132) | 79/53 | 21 (26,6%) | 30 (37,9%) | 34 (43,0%) |

Таблица 5. Сопоставление частоты клинических симптомов у пациентов с туберозным склерозом, обусловленным мутациями в генах *TSC1* и *TSC2* (n=78)

| Основные симптомы | Число пациентов с мутацией в гене <i>TSC1</i> (n=32) | Число пациентов с мутацией в гене <i>TSC2</i> (n=46) |
|--------------------------------------|--|--|
| Эпилепсия | 24 | 39 |
| Синдром Веста | 8 | 18 |
| Резистентная эпилепсия | 12 | 17 |
| Приступы отсутствуют | 16 | 22 |
| Нарушения интеллектуального развития | 20 | 27 |
| Умственная отсталость: | 5 | 5 |
| Аутизм и черты аутизма | 8 | 6 |
| Изменения поведения | 6 | 11 |
| Туберы | 9 | 16 |
| Субэпендимальные узлы | 9 | 14 |
| СЭГА | 10 | 10 |
| Гипопигментные пятна | 22 | 25 |
| Ангиофибромы лица | 8 | 8 |
| Фиброзные бляшки | 8 | 9 |
| Рабдомиомы сердца | 21 | 30 |
| Ангиомиолипомы | 18 | 23 |
| Поликистоз почек | 13 | 20 |
| Поражение желудочно-кишечного тракта | 4 | 3 |
| Гамартомы сетчатки | 9 | 14 |

Примечание. СЭГА — субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы.

эпилептический статус, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ретроперитонеальное кровоизлияние, почечная недостаточность и лимфангиолейомиоматоз) в картах не указаны.

Клинико-генетические корреляции. Была проведена попытка поиска зависимости тяжести течения туберозного склероза от локализации мутации в генах *TSC1* или *TSC2*. Сравнивалась частота всех клинических и радиологических симптомов, приведенных в табл. 3. Результаты сопоставления представлены в табл. 5.

Нам не удалось выявить достоверных клинико-генетических корреляций, что, вероятно, обусловлено малым числом наблюдений. Как тенденцию мы можем отметить несколько большую частоту инфантильных спазмов (синдрома Веста) при туберозном склерозе, обусловленном мутацией гена *TSC2* (39,1% против 25%).

Обсуждение

Регистр начал заполняться в начале 2014 г. Туберозный склероз относится к группе редких (орфанных) наследственных заболеваний, поэтому в течение 1,5 лет нам удалось внести в него данные только 303 пациентов, что составляет около 4,3% российской популяции больных (процент оценен ориентировочно, исходя из данных литературы о распространенности туберозного склероза). Небольшое число включенных пациентов не позволило выявить редкие симптомы заболевания — лимфангиолейомиоматоз, гемигипотрофию, секретирующую аденому гипофиза, гамартумы желудка и др., что является одной из долгосрочных целей регистра. Скорее всего, раньше на эти вопросы ответит Международный регистр туберозного склероза, в который включены 2000 пациентов из 31 страны, в том числе из России [4].

В наш регистр вносились данные только пациентов, обращавшихся за консультацией или госпитализацией в НИКИ педиатрии. Хотя НИКИ педиатрии является федеральной медицинской организацией, необходимо отметить, что значительная часть пациентов регистра — 102 (33,6%) из 303 пациентов; или проживают в Москве и Московской области. Небольшой срок ведения регистра и удаленность проживания пациентов делают затруднительной оценку динамики симптомов. В регистр внесены динамические показатели (изменения частоты приступов в динамике, изменение размеров ангиомиолипом и субэпендимальных гигантоклеточных астроцитов, площадь ангиофибром лица), но ввиду редких визитов эти разделы заполнены только у отдельных пациентов. Ограничивает возможности регистра и тот факт, что наша клиника является педиатрической, поэтому большинство пациентов дети, а не взрослые (соотношение 2,8:1).

Еще одной проблемой, связанной с регистром, является редкость генетического обследования пациентов. Обращает на себя внимание, что генетическое подтверждение диагноза имеется только у $1/4$ пациен-

тов, внесенных в регистр. Думаем (наверно об этом можно говорить утвердительно), что в целом по стране ситуация с генетической диагностикой еще хуже, чем в Москве и Московской области. Насколько нам известно, бесплатная молекулярная диагностика туберозного склероза в Российской Федерации отсутствует. Видимо, поэтому настолько низок процент семейных случаев в нашем регистре (всего 11% против $1/3$ всех больных по данным литературы), так как большинство родителей пациентов не обследованы [2]. По данным литературы, среднее соотношение мутаций в гене *TSC2* к гену *TSC1* составляет 3,4:1, т.е. мутации в гене туберина встречаются примерно в 3 раза чаще, чем в гене гамартина [6]. По данным нашего регистра, это соотношение составило 1,59:1. Важным выводом из ведения нашего регистра является тот, что в популяции российских пациентов не удалось найти те мутации, которые описываются как наиболее частые в международных исследованиях. Ограниченность генетических исследований не позволила выявить клинико-генетических корреляций, хотя считается, что туберозный склероз, вызванный мутациями гена *TSC2*, протекает тяжелее [1–3].

Диагноз туберозного склероза был установлен в первые 2 года жизни у 41% пациентов (у 69 из 135), у остальных — в более старшем возрасте. Только у 4 детей диагноз был заподозрен в неонатальном периоде по факту наличия рабдомиом. Можем ли признать такую диагностику своевременной? Представляется, что нет. Мы не можем вылечить туберозный склероз, но мы в состоянии существенно облегчить его течение. Известно, что интеллектуальные нарушения при туберозном склерозе в первую очередь связаны с развитием у ребенка тяжелой катастрофической эпилептической энцефалопатии — синдрома Веста. Фокальные эпилепсии при туберозном склерозе у маленьких детей также склонны протекать как эпилептические энцефалопатии [7]. Имеется ряд работ, показывающих, что раннее (на этапе появления эпилептиформных разрядов) назначение вигабатрина приводит к тому, что у младенцев не развивается синдром Веста и они в дальнейшем не имеют задержки психоречевого развития [7]. Поэтому чем раньше мы выявим туберозный склероз, тем лучше будет прогноз развития у наших пациентов.

Диагностика туберозного склероза у 60% пациентов после двух лет свидетельствует о недостаточном внимании врачей к этому заболеванию. На это же указывает и достаточно позднее выявление гипопигментных пятен и рабдомиом — они присутствуют у новорожденных, а рабдомиомы можно диагностировать пренатально [2]. В то же время мы хотим обратить внимание на довольно ранние сроки выявления почечной патологии (около 5 лет), что свидетельствует о достаточной настороженности в отношении почечной патологии при туберозном склерозе.

Некоторые несоответствия по частоте отдельных

клинических симптомов, по данным нашего регистра и сведениям литературы, сразу бросаются в глаза (см. табл. 3). Можно выделить несколько причин:

1. Возрастной состав пациентов, включенных в регистр, с преобладанием в нем детей. Хорошо известно, что многие симптомы туберозного склероза появляются у детей школьного возраста, подростков и иногда у взрослых. У взрослых женщин развивается лимфангиолейомиоматоз, околоногтевые фибромы появляются на втором десятилетии жизни, частота обнаружения ангиофибром лица явно увеличивается по мере взросления пациента [1, 2].

2. Несоблюдение стандартов обследования и наблюдения детей с туберозным склерозом, а также несовершенство отдельных методов диагностики. Данные об МРТ головного мозга присутствовали в картах только 131 (43,3%) из 303 пациентов. Кроме того, низкая частота обнаружения миграционных трактов, в меньшей степени туберов и субэпендимальных узлов, объясняется в первую очередь низкой разрешающей способностью большинства томографов (зачастую она менее 1,5 Т).

Особенно бросается в глаза низкая частота нарушений поведения и аутизма, что, по всей видимости, связано с редкостью консультаций данной группы пациентов у психиатров. Проблема недостаточной диагностики психиатрических нарушений касается не только нашей страны. В международной практике считается, что менее чем 20% пациентов с туберозным склерозом адекватно обследуются на предмет наличия этой патологии [8]. Врачи настолько заняты потенциально жизнеопасными проявлениями (судорогами, субэпендимальными гигантоклеточными астроцитами, почечной патологией), что не обращают внима-

ния на черты аутизма, синдром дефицита внимания/гиперактивности, агрессивное поведение. Это в корне неправильно, так как такие симптомы существенно нарушают социальную адаптацию детей [8].

3. Незнанием неочевидных проявлений туберозного склероза. Для обнаружения поражения костной ткани необходимо проведение рентгенологических исследований длинных трубчатых костей. Видимо, ввиду более серьезных неврологических и соматических симптомов эти исследования не считают нужным назначить.

Заключение

Первые данные анализа регистра пациентов с туберозным склерозом позволяют оценить частоту, возраст манифестации характерных симптомов туберозного склероза (кожных проявлений, эпилептических приступов, рабдомиом сердца, гигантоклеточных астроцитов, ангиомиолипом почек и др.). К сожалению, другие задачи регистра (выявление редких симптомов, определение коморбидности туберозного склероза, характера медикаментозных и немедикаментозных вмешательств, эффективности и переносимости эверолимуса) пока не выполнены и требуют большего числа зарегистрированных пациентов с более длительным периодом наблюдения. Остается неясным вопрос, является ли отсутствие клинико-генетических корреляций особенностью российской популяции или это следствие малого числа проанализированных пациентов. Регистр наглядно демонстрирует проблемы с диагностикой туберозного склероза и его проявлений в Российской Федерации и позволяет наметить пути по устранению существующих недостатков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза у детей. Детская неврология. Клинические рекомендации. Выпуск 1. Под ред. В.И. Гузевой. Ст-Петербург 2014; 194–228. (Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Clinical Recommendations for Diagnosis and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. Pediatric Neurology. Clinical Recommendations. V.I.Guzeva (ed). St-Peterburg 2014; 194–228.)
2. Northrup H., Krueger D.A., on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243–254.
3. Krueger D.A., Northrup H., Roberds S. et al. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255–265.
4. Kingswood J.C., Bruzzi P., Curatolo P. et al. TOSCA – first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 182.
5. Кобринский Б.А., Новиков П.В., Белоусова Е.Д. и др. Специализированные регистры для мониторинга и эффективности новых лекарственных препаратов в постоянном лечении больных с редкими заболеваниями. *Врач и информационные технологии* 2014; 3: 13–21. (Kobrin-skiy B.A., Novikov P.V., Belousova E.D. et al. Specialized registers for monitoring the effectiveness of new drugs in continuous treatment of patients with rare diseases. *Vrach i informatsionnye tekhnologii* 2014; 3: 13–21.)
6. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M. et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 6: 731–741.
7. Curatolo P., Jóźwiak S., Nabbout R. On behalf of the participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Pediatr Neurol* 2012; 16: 582–586.
8. Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14: 733–745.

Поступила 23.06.15